



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

Endotheliitis bei COVID-19

Varga, Zsuzsanna

Abstract: Bei COVID-19-Infektion liegt eine systemische virale Reaktion gefolgt von einer entzündlichen Krankheitsphase vor. Die erste Phase verläuft meist mild/asymptomatisch. Nur ein Teil der Patienten entwickelt die entzündliche Phase mit hoher Mortalität. Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren haben ein höheres Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken. COVID-19 betrifft nicht nur das Lungenparenchym durch die ACE2-Rezeptoren. COVID-19 betrifft nicht nur das Lungenparenchym durch die ACE2-Rezeptoren, sondern kann auch im Gesamtkörper eine generalisierte endotheliale Schädigung und Entzündung im Sinne einer sog. Endotheliitis zur Folge haben. Die Morphologie der Endotheliitis stellt eine Akkumulation von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen im und unterhalb der endothelialen Zellen dar. Eine Endotheliitis kann eine Vasokonstriktion mit konsekutiver Organischämie, Entzündung und Gewebeödem sowie thrombotische Mikrozirkulationsstörung zur Folge haben. Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Dysfunktion (Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, männliches Geschlecht) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer COVID-19-Infektion. Insbesondere endothelstabilisierende Ansätze kommen aus diesen Gründen zum Einsatz. Die Erkenntnisse wurden seit dem Pandemieausbruch mehrheitlich von Autopsien gewonnen.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00875-9>

Other titles: Endotheliitis in COVID-19

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-193492>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Varga, Zsuzsanna (2020). Endotheliitis bei COVID-19. *Der Pathologe*, 41(S2):99-102.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00875-9>

Endotheliitis bei COVID-19

Zsuzsanna Varga

Der Pathologe

ISSN 0172-8113

Pathologe

DOI 10.1007/s00292-020-00875-9



Your article is published under the Creative Commons Attribution license which allows users to read, copy, distribute and make derivative works, as long as the author of the original work is cited. You may self-archive this article on your own website, an institutional repository or funder's repository and make it publicly available immediately.



Endotheliitis bei COVID-19

Hintergrund und klinische Aspekte

Das Coronavirus SARS-CoV-2 wurde Ende 2019 von ersten kranken Patienten aus Korea isoliert und aus den nasopharyngealen Abstrichpräparaten wurden erstmals labortechnisch mit Sars-CoV-2 infizierte Zellen nachgewiesen [1]. Die viralen Strukturen in diesen ersten infizierten Zellkulturen zeigten einen klaren zytopathischen Effekt und haben sich als runde Partikel umgeben von einem prominenten äußeren Ring, welcher an eine Krone („crown-like spikes“) erinnert, erwiesen [1]. Die die Sars-Cov-2-Infektion (die sog. COVID-19-Erkrankung) begleitenden Krankheiten (Komorbiditäten) zeigen während der Pandemie keine geografische Spezifität, sondern präsen-

tieren sich vielmehr unabhängig von den Kohorten und von den Kontinenten mit einem sehr ähnlichen klinischen Bild [2, 3]. Die Komorbiditäten sind vor allem in den schweren Verläufen vermehrt: chronische obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Diabetes mellitus, Hypertonus, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Tumorerkrankungen [2, 3]. Ein sehr ähnliches klinisches Bild konnte anhand der ersten größeren Kohorten aus New York und aus China charakterisiert werden [2, 3]. Interessanterweise waren chronische Nierenerkrankungen, Übergewicht, ein hoher BMI und das männliche Geschlecht bei COVID-19-Infektion vermehrt zu finden [2, 3].

Vaskuläre Beteiligung und histologische Aspekte

Es wurde bereits in den ersten Befunden nach COVID-19-Obduktionen beobachtet, dass diverse Organe pathologische Veränderungen in den Gefäßen zeigten [4], nicht nur in den pulmonalen Gefäßen, wo die Erkrankung sich klinisch mit den schwersten Symptomen präsentiert, sondern auch in den submukosalen Darmgefäßen, in der Herzmuskulatur oder auch in der Leber [4]. Diese Morphologie hat sich in Form einer sog. Endotheliitis präsentiert, welche im Grunde eine Akkumulation von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen im und unterhalb der endothelialen Zellen zur Folge hat. Diese gemischten Entzündungszellen haben

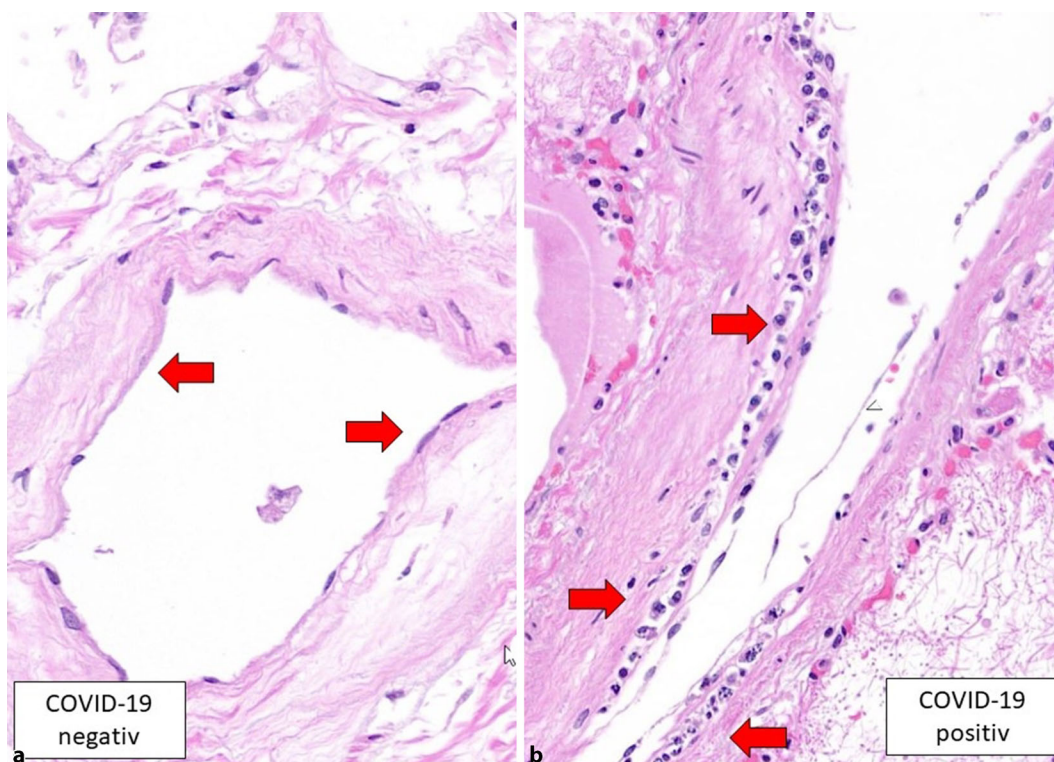


Abb. 1 Ein histologischer Ausschnitt je von einem Gefäß aus der Lunge. **a** Patient A (COVID-19-negativ): keine Entzündung im Endothel (die Pfeile zeigen auf ein normales entzündungsfreies Endothel). **b** Patient B (COVID-19-positiv): in der inneren Schicht reichlich gemischte Entzündungszellen (Pfeile), lymphoplasmazellulär und makrophagenreich, z. T. mit Nachweis von apoptotischen Körperchen im Sinne von Apoptose. HE-Färbung

mehrheitlich die Arteriolen/Venolen befallen, waren aber auch in den Kapillaren und ab und zu in den mittelgroßen Gefäßen in den genannten Organen nachweisbar (■ **Abb. 1**). Das SARS-CoV-2-Virus kann durch die sog. ACE2 („angiotensin converting enzyme 2“)- und die TMPRSS („transmembrane protease serine 2“)-Rezeptoren in die Zelle gelangen und sie infizieren. Wie es in ■ **Abb. 2** am Beispiel des Myokards dargestellt wird, sind ACE2-Rezeptoren in den kleinkalibrigen intramyokardialen Gefäßen, welche den Eintritt des Virus in die Zelle ermöglichen, reichlich vorhanden (■ **Abb. 2**). Ein weiterer Aspekt der Zellinfiltrate ist dadurch charakterisiert, dass die Entzündungszellen eine vermehrte apoptotische Aktivität zeigten, welche eine Art intraendothelialen apoptotischen Zelluntergang zur Folge hatten [4]. In den immunhistochemischen Reaktionen für Caspase 3 konnte die gesteigerte apoptotische Aktivität der Entzündungszellen und der benachbarten weiteren Zellelemente (wie Endothel, Kryptenepithel, Hepatozyten usw.) immunhistochemisch belegt werden [4]. Aufgrund der ersten Autopsiebefunde konnten 3 Mechanismen identifiziert werden, welche zu COVID-19-assoziierten vaskulären Gewebeschädigung und Mikrozirkulationsstörung führten [4]. Zum einen liegt eine disseminierte Endotheliitis vor, welche diverse Organe wie Lunge, Dünndarm, Niere, Myokard und Leber befallen kann, zum anderen ist eine disseminierte thrombotische Mikroangiopathie der kleinen Gefäße zu beobachten, welche durch Fibrinthromben und leukozytäre Thromben charakterisiert ist und welche bei schweren Verläufen von Dünndarmschämien zugrunde liegt. Als ein weiterer Aspekt der Gefäßschädigung konnte eine gesteigerte apoptotische Aktivität sowohl in der endothelialen entzündlichen Reaktion als auch im benachbarten Endothel/Epithel nachgewiesen werden [4].

Vaskuläre Beteiligung und molekulare Aspekte

Die durch SARS-CoV-2 verursachten Gefäßschädigungen sind auf einen komplexen Pathomechanismus zurückzuführen

Pathologe <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00875-9>
© Der/die Autor(en) 2020

Z. Varga

Endotheliitis bei COVID-19

Zusammenfassung

Bei COVID-19-Infektion liegt eine systemische virale Reaktion gefolgt von einer entzündlichen Krankheitsphase vor. Die erste Phase verläuft meist mild/asymptomatisch. Nur ein Teil der Patienten entwickelt die entzündliche Phase mit hoher Mortalität. Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren haben ein höheres Risiko, schwer an COVID-19 zu erkranken. COVID-19 betrifft nicht nur das Lungenparenchym durch die ACE2-Rezeptoren. COVID-19 betrifft nicht nur das Lungenparenchym durch die ACE2-Rezeptoren, sondern kann auch im Gesamtkörper eine generalisierte endotheliale Schädigung und Entzündung im Sinne einer sog. Endotheliitis zur Folge haben. Die Morphologie der Endotheliitis stellt eine Akkumulation von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen im und

unterhalb der endothelialen Zellen dar. Eine Endotheliitis kann eine Vasokonstriktion mit konsekutiver Organischämie, Entzündung und Gewebeödem sowie thrombotische Mikrozirkulationsstörung zur Folge haben. Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Dysfunktion (Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, männliches Geschlecht) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe einer COVID-19-Infektion. Insbesondere endothelstabilisierende Ansätze kommen aus diesen Gründen zum Einsatz. Die Erkenntnisse wurden seit dem Pandemieausbruch mehrheitlich von Autopsien gewonnen.

Schlüsselwörter

COVID-19 · SARS-CoV-2 · Endotheliitis · Diffuser Organbefall

Endotheliitis in COVID-19

Abstract

COVID-19 disease is a systemic inflammatory viral reaction starting with the viral phase followed by the inflammatory phase. The first phase is rather mild and asymptomatic with only a small subset of infected patients turning into the inflammatory phase with high mortality. Patients with pre-existing cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors pose a considerably higher risk to develop severe or lethal COVID-19 disease course. COVID-19 affects not only the epithelial cells of the lung parenchyma via ACE2, but also endothelial cells across the whole body thus leading to generalized endothelial damage and inflammation, so-called endotheliitis. The histological morphology of endotheliitis comprises the accumulation of lymphocytes, plasma cells and macrophages beneath the endothelial cells and within the perivascular spaces. Endothelial cells play an important role

in the regulation of vascular tone and the maintenance of vascular homeostasis. Endotheliitis thus can shift the vascular equilibrium towards more pronounced vasoconstriction with subsequent organ ischemia, inflammation with associated tissue edema and a procoagulant state. Patients with pre-existing endothelial dysfunction (male sex, smoking, hypertension, diabetes, obesity, and established cardiovascular disease) are particularly vulnerable and have adverse outcomes in COVID-19. This is a rationale for approaches to stabilize the endothelium. Most of these findings have been established from autopsies since the outbreak of the pandemic.

Keywords

COVID-19 · SARS-CoV-2 · Endotheliitis · Diffuse organ affection

ren [7, 8]. Die Mikrozirkulationsstörung, welche durch den Zelltod der beteiligten Zellen den ersten pathomechanistischen Schritt darstellt, wird durch Faktoren wie IL-1-beta, TNF usw. begünstigt, welche eine Störung der interendothelialen Junctionen zur Folge haben [7, 8]. Die Aktivierung von weiteren Zy-

tokinen wie IL-6, IL-8, Bradykinine, VEGF bedingt eine erhöhte intrazelluläre Kontraktilität [8]. Die gesteigerte Koagulation wird durch die Aktivierung der Koagulationskaskade durch P-Selektin, Von-Willebrand-Faktor und durch weitere Faktoren wie GM-CSF begünstigt [8]. Die entzündliche Begleit-

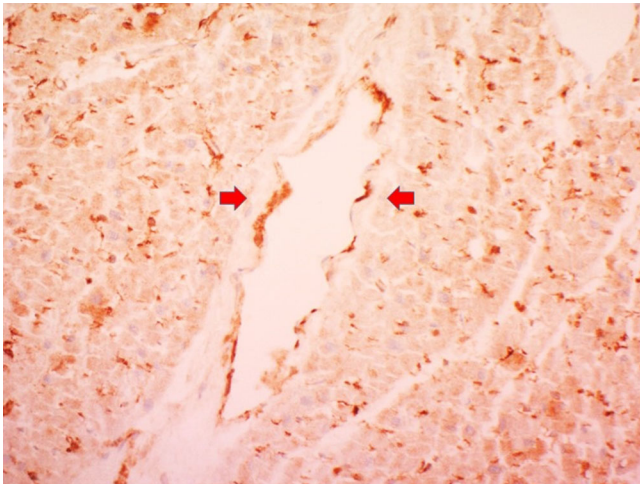


Abb. 2 ▲ Ein Ausschnitt aus einem Myokard eines COVID-19-positiven Patienten, immunhistochemisch gefärbt für ACE2-Rezeptoren. Das Gefäßnetz im Myokard zeigt reichlich ACE2-Rezeptoren sowohl in einer Arteriole (*Pfeile*) als auch in multiplen intramyokardialen Kapillaren. Immunhistochemie für ACE2-Rezeptoren

reaktion wird durch die Aktivierung der Komplementkaskade und durch leukozytäre Adhäsionsmoleküle wie VCAM1, E-Selectin, ICAM1 reguliert [8].

Die erste molekulare Evidenz, dass SARS-CoV-2 extrapulmonäre Strukturen, wie z. B. Nierengewebe, infizieren kann, wurde in vaskulären kapillären Organoiden bereits gezeigt [9]. Montelli et al. haben SARS-CoV-2-virale RNA in CD31-positiven Nierenorganoiden nach einer SARS-CoV-2-Infektion nachgewiesen, welche den ersten Beweis dafür lieferte, dass SARS-CoV-2 die Fähigkeit hat, direkt ins Endothel eines extrapulmonalen Organs einzugreifen [9]. Ein RNA-basierter Multiorganbefall durch SARS-CoV-2 wurde anschließend in einer größeren Autopsiestudie nachgewiesen. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Organen wie Lunge, Trachea, Nieren und Leber wurde RNA auch im Hirn und im Blut nachgewiesen, was den Multiorganotropismus von SARS-CoV-2 weiter belegt [10, 11].

Klinische Relevanz

Bei SARS-CoV-2-Infektion ist eine virale Reaktion gefolgt von einer entzündlichen Reaktion zu beobachten [2, 3]. Die erste Phase verläuft meist mild/asymptotisch, nur ein Teil der Patienten und Patientinnen entwickelt die entzündliche Phase mit hoher Morta-

lität [2, 3]. COVID-19 betrifft nicht nur das Lungenparenchym durch ACE2 und TMPRSS [4–6]. Der Multiorganbefall durch SARS-CoV-2 induziert eine generalisierte Endothelschädigung und endotheliale Entzündung im Sinne einer Endotheliitis [4]. Die Endotheliitis kann eine Vasokonstriktion mit konsekutiver Organischämie, Entzündung und Gewebeödem sowie thrombotische Mikrozirkulationsstörungen zur Folge haben [4–6]. Bei Patienten und Patientinnen mit bereits vorhandener kardiovaskulärer Dysfunktion (Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen) sowie männlichen Geschlechts besteht ein besonders hohes Risiko für schwere Verläufe einer COVID-19-Infektion [2, 3]. Endothelstabilisierende Therapien kommen aus diesen Gründen bei COVID-19-Erkrankung besonders zum Einsatz [4, 5].

Die ersten Erkenntnisse der COVID-19-Pathomechanismen wurden mehrheitlich durch Autopsien gewonnen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Zsuzsanna Varga
Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstraße 12, CH-8091 Zürich, Schweiz
zsuzsanna.varga@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Z. Varga hat keinen Interessenkonflikt.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Park WB et al (2020) Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
2. Guan WJ et al (2020) Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Richardson Set al (2020) Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.677>
4. Varga Z et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
5. Zhong P et al (2020) COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. Signal Transduct Target Ther 5:256
6. Dong M et al (2020) ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. Biomed Pharmacother 131:110678
7. Oxford AE et al (2020) Endothelial cell contributions to COVID-19. Pathogens 9(10):785
8. Teuwen LA et al (2020) COVID-19: the vasculature unleashed. Nat Rev Immunol 4:1

9. Monteil V et al (2020) Inhibition of SARS-coV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell 181:905–913. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>
10. Puelles VG et al (2020) Multiorgan and renal tropism of SARS-coV-2. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
11. Ackermann M et al (2020) Microvascular alterations in lungs from patients who died from Covid-19. N Engl J Med. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>